

Обзор материалов симпозиума по урологическим опухолям Американского общества клинической онкологии (ASCO-GU) 2019 г.

А.А. Киричек

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

С 14 по 16 февраля 2019 г. в Сан-Франциско (США) состоялся ежегодный симпозиум по урологическим опухолям Американского общества клинической онкологии (ASCO). В мероприятии приняли участие более 4,5 тыс. специалистов из 65 стран мира. Настоящая статья включает обзор наиболее значимых докладов, представленных на симпозиуме.

Ключевые слова: комбинированная иммунотерапия, комбинация иммунотерапии и таргетной терапии, биомаркер, геномное профилирование, PD-L1-статус, выживаемость

Для цитирования: Киричек А.А. Обзор материалов симпозиума по урологическим опухолям Американского общества клинической онкологии (ASCO-GU) 2019 г. Онкоурология 2019;15(1):137–41.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-137-141

Review of the proceedings of the 2019 Genitourinary Cancers Symposium of the American society of clinical oncology (ASCO GU 2019)

A.A. Kirichek

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Annual Genitourinary cancers symposium of the American society of clinical oncology (ASCO GU 2019) took place between 14th and 16th February in San Francisco (CA, USA) united more than 4,500 professionals from 65 countries. In this article, a review of the most significant reports from the ASCO GU 2019 is presented.

Key words: combination immunotherapy, combination immunotherapy and targeted therapy, biomarker, genome profiling, PD-L1 status, survival

For citation: Kirichek A.A. Review of the proceedings of the 2019 Genitourinary Cancers Symposium of the American society of clinical oncology (ASCO GU 2019). Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):137–41.

Светлоклеточный почечно-клеточный рак

Профессор Thomas Powles представил результаты клинического исследования (КИ) III фазы KEYNOTE-426 ($n = 861$), продемонстрировавшие большую эффективность и приемлемый профиль безопасности комбинации иммунотерапии ингибитором PD-1 пембролизумабом и таргетного препарата акситиниба в 1-й линии лечения больных светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) по сравнению с таргетной терапией сунитинибом. В группе пембролизумаба + акситиниба были выше показатели 12-месячной общей выживаемости (ОВ) (89,9 % против 78,3 %; отношение рисков (ОР) 0,53; $p < 0,0001$) и медиана выживаемости без

прогрессирования (ВБП) (15,1 мес против 11,1 мес; ОР 0,69; $p = 0,0001$), а также частота объективного ответа (ЧОО) на лечение (59,3 % против 35,7 %; $p < 0,0001$) и длительность ответа (медиана не достигнута в группе пембролизумаба + акситиниба против 15,2 мес в группе сунитиниба). Частота развития нежелательных явлений (НЯ) лечения в обеих группах составила 62,9 и 58,1 %, вынужденная отмена лечения – 6,3 и 10,1 % соответственно. Преимущества комбинации пембролизумаба и акситиниба наблюдались независимо от группы риска заболевания и PD-L1-статуса опухоли.

Подгрупповой анализ данных КИ III фазы JAVELIN ($n = 886$), представленный профессором Toni K. Choueiri, подтвердил преимущества

комбинации авелумаба и акситиниба в 1-й линии лечения, по сравнению с таргетной терапией сунитинибом, во всех прогностических подгруппах пациентов мПКР. Увеличение медианы ВВП и ЧОО при лечении авелумабом и акситинибом наблюдалось у больных групп плохого, промежуточного и благоприятного прогнозов (отдельно по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) и IMDC (International mRCC Database Consortium)), с наличием положительного PD-L1-статуса опухоли и без экспрессии PD-L1.

На симпозиуме было представлено обновление данных КИ III фазы CheckMate 214, в котором проводится изучение комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом в 1-й линии лечения больных светлоклеточным мПКР. При сроке наблюдения не менее 30 мес по-прежнему выявлено преимущество комбинации иммунотерапии, по сравнению с таргетной терапией сунитинибом, в показателях ОВ больных как в общей когорте (ОР 0,71; $p = 0,003$), так и в группе плохого/промежуточного риска (ОР 0,66; $p < 0,0001$), а для больных группы благоприятного риска отмечена тенденция в пользу комбинации, по сравнению с ранее опубликованными данными (ОР 1,22 против 1,45). У больных группы плохого/промежуточного прогноза 2-летняя ОВ составила 66 % при иммунотерапии и 53 % при лечении сунитинибом, ЧОО – 42 и 29 % ($p < 0,0001$), частота полных регрессий опухоли – 11 и 1 % соответственно. За период дополнительного года наблюдения профиль безопасности существенно не изменился.

Как показал анализ данных КИ III фазы METEOR ($n = 658$), таргетная терапия кабозантинибом во 2-й линии лечения мПКР чаще сопровождается ранней регрессией опухоли (73 % против 47 %), в том числе уменьшением на ≥ 30 % (20 % против 5 %), по сравнению с терапией mTOR-ингибитором эверолимусом. Согласно дизайну исследования первая оценка размеров опухоли проводилась на 8-й неделе терапии и далее – каждые 8 нед в течение первого года, затем – каждые 12 нед. Обнаружение регресса опухоли к 8-й неделе лечения ассоциировано с увеличением ОВ больных, получающих лечение кабозантинибом.

Результаты геномного анализа в ретроспективном КИ ($n = 225$) показали, что наличие мутаций в генах репарации ДНК (DDR) ассоциировано со значимым увеличением ОВ больных светлоклеточным мПКР, получающих иммунотерапию (ОР 0,29; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,09–0,95; $p = 0,04$), в отличие от получающих таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,33–1,62; $p = 0,44$). В то же время ЧОО существенно не изменялась в зависимости от наличия мутаций DDR. Наиболее распространенными были мутации в генах *ATM* (4 %) и *CHEK2* (4 %), герминальные мутации выявлены у 5 % больных.

Несветлоклеточный почечно-клеточный рак

По данным КИ II фазы KEYNOTE-427 в когорте В ($n = 165$), монотерапия пембролизумабом показала эффективность и приемлемую безопасность в 1-й линии лечения больных несветлоклеточным мПКР. У 72 % больных был верифицирован папиллярный гистологический подтип ПКР, хромофобный – у 13 %, неклассифицируемый подтип – у 16 %. В 62 % случаев выявлен положительный PD-L1-статус опухоли, в 68 % – плохой или промежуточный прогноз заболевания по критериям IMDC. При медиане наблюдения 11,1 мес ЧОО составила 24,8 % (в том числе полных ответов 8,4 %) и была выше у пациентов с неклассифицируемым (34,6 %) и папиллярным (25,4 %) подтипом мПКР, чем с хромофобным (9,5 %). При положительном PD-L1-статусе (комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1) ЧОО на лечение составила 33,3 %, при отсутствии экспрессии PD-L1 (CPS < 1) – 10,3 %. Развитие НЯ III–V степеней тяжести зарегистрировано у 11 % пациентов, вынужденная отмена лечения потребовалась 6 % больных.

Как показали результаты КИ II фазы CALYPSO ($n = 41$), комбинация иммунотерапии ингибитором PD-L1 дурвалумабом и таргетной терапии MET-ингибитором саволитинибом является безопасной и эффективной в лечении больных мПКР папиллярного гистологического подтипа: в 27 % случаев подтвержден частичный ответ на лечение, медиана ВВП составила 3,3 мес. При анализе подгруппы пациентов, ранее не получавших противоопухолевого лечения ($n = 28$), ЧОО составила 29 %, медиана ВВП – 12 мес (95 % ДИ 1,5–верхняя граница не достигнута). НЯ III–IV степеней тяжести обнаружены у 36,6 % пациентов, вынужденная отмена лечения потребовалась 7,3 % больных (во всех случаях обусловлена развитием гепатотоксичности).

Комбинация еще одного ингибитора PD-L1 атезолизумаба и анти-VEGF-терапии бевацизумабом является безопасной и эффективной в лечении больных несветлоклеточным мПКР и светлоклеточным мПКР с саркоматоидным компонентом > 20 %, по результатам многоцентрового КИ II фазы ($n = 56$). ЧОО на лечение в общей когорте пациентов составила 31 %, в подгруппе с саркоматоидным компонентом – 44 %, несветлоклеточным ПКР – 25 %. Объективный ответ был достигнут у 23 и 47 % больных с предшествующим противоопухолевым лечением и без него соответственно. НЯ III степени тяжести были отмечены у 19 % пациентов, в том числе иммуноопосредованные – у 9,5 %. Случаев токсичности IV–V степеней не обнаружено. В настоящее время продолжается анализ прогностической значимости тканевых и сывороточных биомаркеров. Позже будет представлен дополнительный анализ с оценкой ЧОО в зависимости от гистологического подтипа ПКР и статуса PD-L1-экспрессии.

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

Ожидаемым событием симпозиума стало представление результатов многоцентрового КИ III фазы ARCHES ($n = 1150$), в котором изучалось раннее добавление энзалутамида к андрогендепривационной терапии (АДТ) при лечении больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (РПЖ). Медиана возраста пациентов составила 63 года (46–92 года), у 63 % больных был значительный объем метастатического поражения (high volume), 18 % проводилась предшествующая химиотерапия (ХТ) доцетакселом. Раннее начало терапии энзалутамидом ассоциировано с достоверным увеличением выживаемости до радиологического прогрессирования (медиана не достигнута в группе энзалутамида + АДТ против 19,45 мес в группе плацебо + АДТ; ОР 0,39; $p < 0,0001$), которое наблюдалось во всех подгруппах пациентов независимо от объема метастатического поражения, наличия предшествующей ХТ. Раннее начало терапии энзалутамидом также ассоциировано с большей ЧОО на лечение (83 % против 64 %; $p < 0,0001$) и достижением надира простатического специфического антигена (ПСА) $< 0,2$ нг/мл (68 % против 18 %; $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо + АДТ. Частота НЯ III–IV степеней тяжести составила 23,6 % в группе энзалутамида + АДТ и 24,7 % в группе плацебо + АДТ. Неожиданных проявлений токсичности лечения не отмечено.

Финальный анализ данных КИ III фазы LATITUDE (проведен по состоянию на 15 августа 2018 г., при медиане наблюдения 51,8 мес) подтвердил существенное увеличение ОВ (медианы 53,3 мес против 36,5 мес; ОР 0,66; $p < 0,0001$), времени до развития болевого синдрома (ОР 0,72; $p = 0,0002$), костных осложнений (ОР 0,75; $p = 0,0181$) и прогрессирования на следующей линии лечения (ОР 0,58; $p < 0,0001$) у пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования, получающих раннюю терапию абиратероном в добавлении к АДТ, по сравнению с плацебо + АДТ. Как и в более ранних анализах LATITUDE, преимущество абиратерона + АДТ было весомым для больных со значительным объемом метастатического поражения (high volume: медианы ОВ 49,7 мес против 33,3 мес; ОР 0,62; $p < 0,0001$), чем для пациентов с минимальным метастатическим поражением (low volume: медианы ОВ не достигнуты в обеих группах; ОР 0,72; 95 % ДИ 0,47–1,10; $p = 0,1242$). Обновленный анализ профиля безопасности не выявил неожиданных проявлений токсичности. Среди серьезных НЯ были артериальная гипертензия (21,9 и 10,5 %), гипокалиемия (11,7 и 1,7 %), гепатотоксичность (8,9 и 3,5 %), кардиоваскулярные осложнения (3,9 и 1,0 %) и задержка жидкости (0,8 и 1,0 %).

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Профессор Karim Fizazi представил результаты КИ III фазы ARAMIS ($n = 1509$), которые показали улучшение результатов лечения при добавлении антиандрогенного препарата нового поколения даролутамида к АДТ у больных неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ). В группе даролутамида + АДТ были достоверно выше безметастатическая выживаемость (медиана 40,4 мес против 18,4 мес в группе плацебо + АДТ; ОР 0,41; $p < 0,0001$), 3-летняя ОВ (83 % против 73 %; ОР 0,71; $p = 0,045$) и время до прогрессирования болевого синдрома (медиана 40,3 мес против 25,4 мес, ОР 0,65; $p < 0,001$), а также низкая частота НЯ III–IV степеней тяжести (24,7 % против 19,5 %). Вынужденная отмена лечения вследствие развития НЯ потребовалась 8,9 и 8,7 % больным в группах даролутамида + АДТ и плацебо + АДТ соответственно. При оценке качества жизни пациентами преимущество было в пользу даролутамида.

На симпозиуме было представлено обновление данных КИ III фазы SPARTAN: при медиане наблюдения 32 мес 49 % пациентов с неметастатическим КРРПЖ группы высокого риска прогрессирования продолжали получать лечение апалутамидом + АДТ. Добавление апалутамида ассоциировано с существенным увеличением ВБП на следующей линии лечения (ОР 0,5; 95 % ДИ 0,39–0,63; $p < 0,0001$). Вынужденная отмена лечения вследствие развития НЯ потребовалась 12,7 % больных в группе апалутамида + АДТ и 8,4 % в группе плацебо + АДТ. Проявлениями токсичности III степени на фоне лечения апалутамидом были кожная сыпь (5,2 %), костные осложнения (3,1 %) и нарушение равновесия (2,4 %). Случаев гипотиреоза, судорожных припадков, а также НЯ IV–V степеней не отмечено.

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Анализ данных проспективного КИ PROREPAIR-B ($n = 406$) показал, что выбор 1-й линии лечения не оказывает значимого влияния на показатели ОВ больных метастатическим КРРПЖ (МКРРПЖ). Несмотря на более высокую ВБП на 1-й линии лечения абиратероном/энзалутамидом (10,8 мес), по сравнению с ХТ доцетакселом (8,3 мес; ОР 0,5; $p < 0,001$), а также на достоверно большую ВБП на следующей линии лечения у этих пациентов (20,6 мес против 16,6 мес; ОР 0,78; $p = 0,006$), обнаружено отсутствие значимых различий в показателях ОВ больных (31,3 мес против 29,9 мес; ОР 1,05; $p = 0,725$). При интерпретации результатов важно учитывать несбалансированность по исходным клиническим характеристикам: в группе ХТ пациенты были более молодого возраста ($p = 0,002$) с более высокой частотой

висцеральных метастазов (17,6 % против 8,7 %; $p = 0,008$), повышенного уровня щелочной фосфатазы (52,1 % против 40,4 %; $p = 0,018$), лактатдегидрогеназы (48,1 % против 31,2 %; $p < 0,001$), анемии (7,4 % против 2,8 %; $p = 0,029$) и сниженного уровня альбумина крови (11,3 % против 4,6 %).

Согласно результатам рандомизированного КИ II фазы CHEIRON ($n = 246$) добавление энзалутамида к ХТ доцетакселом в 1-й линии лечения мКРПЖ улучшает показатели 6-месячного контроля над заболеванием от начала лечения (89 % против 73 %; $OR\ 1,22$; $p = 0,002$) и ВБП (медианы 11,3 мес против 9,1 мес; $p = 0,004$), по сравнению с ХТ. При анализе гематологической токсичности нейтропения III–IV степеней тяжести выявлена у 19 и 15 %, анемия III–IV степеней – у 2,5 и 0,8 %, фебрильная нейтропения – у 8 и 4 % в группах энзалутамида + ХТ и только ХТ соответственно.

Промежуточный анализ КИ III фазы REDUCE ($n = 383$) обнаружил большую частоту гипокальциемии (28,7 %) во время индукции терапии деносумабом у больных мКРПЖ, чем было получено в регистрационном исследовании данного препарата (13,0 %), несмотря на ежедневный прием препаратов кальция в дозе 500 мг, витамина D 400 Ед и регулярное (перед каждым введением препарата) определение уровня кальция крови. Индукция терапии деносумабом проводилась на протяжении первых 16 нед лечения в режиме введений 1 раз в 4 нед. После окончания индукционного курса гипокальциемия значительно реже выявлялась у пациентов, продолжающих терапию деносумабом в режиме введений 1 раз в 12 нед (20,3 %), по сравнению с режимом терапии 1 раз в 4 нед (40,2 %). Тяжелая гипокальциемия III и IV степеней обнаруживалась редко (у 2,1 и 1,1 % пациентов соответственно), преимущественно в период индукции терапии деносумабом. По окончании 12 мес терапии деносумабом частота гипокальциемии снижалась до 18,7 % (в группе режима введений 1 раз в 12 нед) и 30,8 % (в группе режима введений каждые 4 нед).

Первые результаты КИ II фазы CheckMate 650 ($n = 90$) показали эффективность и безопасность комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилиумабом в лечении больных мКРПЖ с прогрессированием заболевания после антиандрогенной терапии энзалутамидом/абиратероном. Противопухольный ответ на иммунотерапию был подтвержден как у пациентов без предшествующей ХТ (26 %, когорты 1), так и у пациентов, ранее получавших ХТ (10 %, когорты 2), в том числе полная регрессия опухоли была достигнута в 6,3 и 6,7 % случаев соответственно. В 18 и 10 % случаев получен ПСА-ответ, в том числе надир ПСА $< 0,2$ нг/мл достигнут в 15 и 5 % случаев. Медиана времени до наступления ответа на лечение была небольшой, менее 2 мес в обеих когортах. ЧОО

на иммунотерапию была выше у пациентов с положительным PD-L1-статусом, мутациями в генах DDR, дефицитом гомологичной рекомбинации (HDD) и высоким уровнем мутационной нагрузки опухоли (ТМВ). НЯ \geq III степени тяжести развились у 42 % (в когорте 1) и 53 % (в когорте 2) пациентов, преимущественно гастроинтестинальная токсичность; вынужденная отмена лечения потребовалась в 31 и 27 % случаев соответственно. В каждой из когорт зарегистрировано 2 летальных исхода, связанных с терапией.

Согласно первым результатам КИ Ib/II фазы KEYNOTE-365 в когорте А комбинация пембролизумаба и PARP-ингибитора олапариба у интенсивно предлеченных больных мКРПЖ с прогрессированием заболевания в течение последних 6 мес, у которых зарегистрирована резистентность к доцетакселу (а также ко 2-й линии ХТ и/или ≤ 2 линий гормональной терапии абиратероном/энзалутамидом), в 12 % случаев позволяет добиться биохимического ответа на лечение, несмотря на исходные неблагоприятные характеристики: медиану уровня ПСА 129 нг/мл (1,2–4184 нг/мл), наличие висцеральных метастазов у 42 % и положительного PD-L1-статуса опухоли у 27 % больных, а также отсутствие мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК (HRR). Объективный ответ по критериям RECIST подтвержден у 7 % больных, медиана выживаемости до радиологического прогрессирования составила 4,7 мес (95 % ДИ 4–8), ОВ – 13,5 мес. Наиболее частым проявлением токсичности была анемия (37 %). НЯ III–IV степеней тяжести были отмечены у 49 % пациентов. Иммуноопосредованные НЯ были I–II степени и зафиксированы у 15 % больных.

Профессор Nick Liu представил результаты КИ комплексного геномного профилирования опухоли у 4193 больных метастатическим РПЖ, показавшие одинаковую частоту нарушений генома при гистологических вариантах протокового рака и ацинарной аденокарциноме предстательной железы (4,4 и 4,1 нарушения генома на 1 опухоль соответственно). Мутации гена андрогенного рецептора *AR* и слияние (фьюжн) генов *TMPRSS2* и *ERG* (*TMPRSS2:ERG*) чаще выявлялись в группе больных ацинарной аденокарциномой, в то время как при протоковом РПЖ чаще обнаруживалась мутация гена *PTEN*. Частота мутаций гена *TP53* была одинаковой вне зависимости от гистологического строения опухоли. Мутации генов *BRCA2*, *BRAF* и *PIK3CA* (мишеней для таргетной терапии) были одинаково распространены при ацинарной аденокарциноме и протоковом РПЖ, в отличие от чаще выявляемой при протоковом раке мутации гена *ATM*. Также в обеих группах были одинаковыми распространены мутации гена *CDK12*, частота микросателлитной нестабильности, медианы ТМВ и повышенного уровня ТМВ. Таким образом, результаты геномного

профилирования показали возможность выявления биомаркеров для таргетной терапии (PARP-, mTOR- и BRAF/MEK-ингибиторов) и иммунотерапии (мутации *CDK12*, микросателлитной нестабильности и статуса TMB) у пациентов как с ацинарной аденокарциномой, так и с редким гистологическим вариантом – протоковым РПЖ.

Результаты полногеномного и полнотранскриптомного анализа биопсийного материала из метастатических очагов в проспективном когортном КИ у 101 больного МКРРПЖ показали, что биаллельная делеция гена *RB1* ассоциирована со снижением ОВ больных (медиана 14,1 мес против 42,0 мес; $p < 0,001$), в то же время активация Wnt/CTNNB1-сигнального пути ассоциирована с развитием резистентности к энзалутамиду, в том числе все случаи мутаций гена *CTNNB1* (11,4 % против 0 %; $p = 0,013$). Данные биомаркеры могут быть не только предикторами прогноза ОВ больных МКРРПЖ, но и потенциальными мишенями для лекарственной терапии.

Рак мочевого пузыря

Профессор Mohamed Zaghoul представил результаты рандомизированного КИ III фазы ($n = 153$), проведенного на базе Национального центра онкологии в Каире, в котором изучалась адъювантная химиолучевая терапия после радикальной цистэктомии у больных местно-распространенным раком мочевого пузыря. Всем пациентам проводилась послеоперационная 3D-конформная дистанционная лучевая терапия (ЛТ) на область малого таза в разовой очаговой дозе 1,5 Гр

и суммарной очаговой дозе 45 Гр. ХТ проводилась в режиме 2 курсов ГС до начала ЛТ и еще 2 дополнительных курсов после окончания ЛТ. У всех пациентов был подтвержден отрицательный хирургический край; медиана возраста составила 55 лет. Подгрупповой анализ показал, что для когорты больных уротелиальным раком мочевого пузыря проведение адъювантной химиолучевой терапии после радикальной цистэктомии увеличивает безрецидивную выживаемость (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,21–0,85; $p = 0,016$) и ОВ (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,21–0,96; $p = 0,039$) и существенно не влияет на частоту поздней гастроинтестинальной токсичности \geq III степени тяжести (7 % против 8 %), по сравнению с только адъювантной ЛТ.

Результаты рандомизированного КИ II фазы СОАСН ($n = 79$) показали, что ХТ гемцитабином и оксалиплатином (GemOx) имеет сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности по сравнению с ХТ гемцитабином и карбоплатином (GSb) у больных распространенным уротелиальным раком, которым ранее не проводилось противоопухолевое лечение и имеющим противопоказания к цисплатину. ЧОО (55 % против 49 %; $p = 0,742$), медиана ВВП (4,4 мес против 5,5 мес; $p = 0,756$) и ОВ (11,0 мес против 9,1 мес; $p = 0,194$) существенно не различались в группах GemOx и GSb, в отличие от гематологической токсичности III степени. Лейкопения (25,6 % против 2,5 %; $p = 0,003$) и нейтропения (33,3 % против 10 %, $p = 0,014$) III степени чаще выявлялись в группе GSb. После прогрессирования заболевания более половины пациентов в обеих группах получили следующую линию ХТ.

ORCID автора/ORCID of author

А.А. Киричек/A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 06.03.2019. Принята к публикации: 26.03.2019.
Article received: 06.03.2019. Accepted for publication: 26.03.2019.